

Estudo Visando a Síntese de Enóis Éteres Via Metodologia com Selenilação

Gabriela Rosa do Nascimento¹ (IC)*, Priscila Gomes dos Santos¹ (IC), Maísa Borges Costa¹ (PQ)

¹ Câmpus Anápolis e Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo – Universidade Estadual de Goiás (CCET/UEG)

*nascimento.gr@outlook.com

Resumo: Compostos nitrogenados são estruturalmente bioativos e por isso despertam grande interesse na química orgânica e medicinal. Além da grande diversidade molecular possuem amplo espectro de atividades biológicas, como, antimicrobiana, anticonvulsivante, antimitótica, antifúngica, entre outras. Dentre estes compostos, destacam-se as tioureias, guanidinas, hidantoínas e tioidantoínas, no qual a variação na estrutura molecular e a utilização de diferentes reagentes e metodologias possibilitam melhores rendimentos, empregando-se condições amenas e menos etapas reacionais. Tendo em vista a vasta importância dessas substâncias e o emprego na clínica, o presente trabalho vislumbrou o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a síntese de tioidantoínas substituídas, a partir da reação entre tioureias e compostos 1,2-dicetônicos.

Palavras-chave: Química Orgânica. Nitrogenados. Síntese. Guanidinas. Tioureias. Tioidantoínas.

Introdução

A história da química orgânica apresenta uma lista impressionante de conquistas sintéticas (HOERLLE, 2001), dentre elas a produção de várias moléculas, desde a mais simples a mais complexa, no qual a maioria apresenta algum tipo de atividade farmacológica.

A diversidade estrutural de muitos compostos orgânicos acaba por direcionar muitos pesquisadores para a busca de substâncias inovadoras, com o intuito de se verificar sua aplicação como fármacos. Consequentemente, esta busca tem estimulado a associação de pesquisadores de várias áreas (química orgânica, farmacologia, química medicinal, entre outras) com a finalidade de se obter compostos-protótipos e a otimização/desenvolvimento dos já existentes, para a obtenção de fármacos seguros, com custos reduzidos e eficientes para o tratamento de diversas doenças (DIAS, CORRÊA, 2001).

O percentual de substâncias sintéticas utilizadas como fármacos atinge cerca de 80% do total dos medicamentos utilizados no mundo. A síntese orgânica, que engloba também a síntese de fármacos, representa a vertente da química orgânica

capaz de construir moléculas, independente do seu grau de complexidade estrutural, explorando conceitos fundamentais que regem o comportamento químico dos diferentes grupos funcionais (CHIARADIA, 2006).

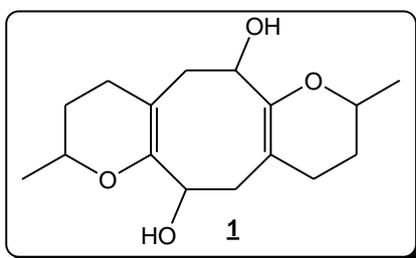
Da grande variedade de moléculas orgânicas, com complexidade ou simplicidade estrutural, destacam-se os macrolídeos, enóis éteres, guanidinas, isoxazóis, benzodiazepínicos entre outros.

Os macrolídeos, compostos utilizados no tratamento de doenças infecciosas, agem no organismo como, antibactericidas, antifúngicas, imunossupressoras, antiparasitárias, antitumorais, citotóxicas, inseticidas e anticancerígenas (NAKATA, 2002), e são tidos como interessantes alvos sintéticos, apresentam nas estruturas centros estereogênicos que lhes conferem configurações peculiares, possivelmente associadas à sua bioatividade.

Muitos macrolídeos são sintetizados por bactérias, fungos, plantas e outros organismos, por meio de sucessivas condensações de ácidos graxos de cadeias pequenas (IKEDA, OMURA, 2002), bem como, inúmeras metodologias sintéticas dentre elas, métodos de lactonização e ciclização intramolecular do ω -hidroxi-ácido (MATSUDA et al., 1990).

Uma nova metodologia proposta por Costa e colaboradores (COSTA, 2006), baseada na aplicação de enóis éteres (Figura 1), como intermediários, foi desenvolvida para a síntese de macrolídeos antibióticos. Esta metodologia fornece uma rota sintética curta, economicamente viável, com fácil manipulação dos reagentes e, principalmente a síntese de um intermediário enol éter inédito (COSTA, 2006).

Figura 1- Representação Estrutural de Enol Éter



Muitos enóis éteres são aplicados como intermediários sintéticos para obtenção de novos fármacos, bem como, muitos são os próprios fármacos, ou seja, apresentam atividades biológicas relacionadas a uma atuação antibacteriana (DENNIS et al., 2000), antitumoral (NAKAMURA et al., 1998), receptores

antagonistas (KOLCZEWSKI,1999), entre outras. No caso, do intermediário enol éter, sintetizado por Costa e colaboradores, o mesmo ainda não foi estudado para verificar se o mesmo apresenta potenciais atividades biológicas. Dessa forma, tornou-se viável a aplicação de estudos químicos e biológicos visando avaliar seu potencial farmacológico.

Enóis éteres podem ser sintetizados tanto na natureza quanto em laboratórios de química. Possuem um amplo espectro biológico e é alvo de muitos grupos de pesquisas, pela sua aplicabilidade como intermediários sintéticos em várias reações orgânicas (COSTA, 2006; FISHER, 1980).

As reações de α -selenilação (WEI, GE, 2012), em compostos orgânicos, são um dos aspectos mais estudados na química orgânica sintética, devido especialmente a sua importância tecnológica, industrial, e a sua ampla variedade na produção de compostos biologicamente ativos.

Neste contexto, a síntese do enol éter (**1**), via reações de selenilação, vem sendo estudada em nosso grupo de pesquisa, para posterior emprego em reações de macrolídeos (COSTA, 2006).

Material e Métodos

A parte experimental foi realizada no Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo.

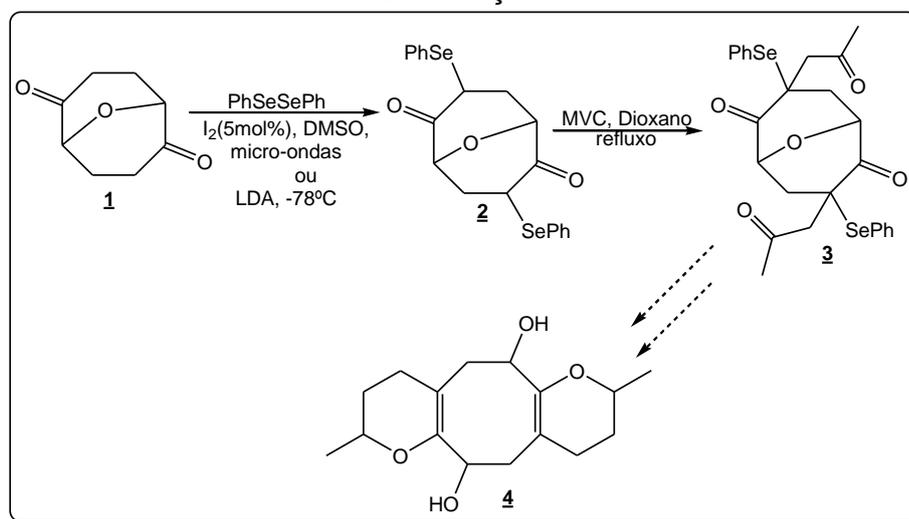
Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro SPECTRUM FRONTIER (PerkinElmer). Os pontos de fusão foram determinados através do aparelho digital de ponto de fusão MQAPF – 301 e estão sendo registrados sem correção.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ^1H foram obtidos no espectrômetro Bruker Avance III (500 MHz, 11,7T), no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. As sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos (δ) no RMN ^1H , com solventes deuterados, clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), foram referenciados com tetrametilsilano (TMS) e com o resíduo de DMSO (δ 2,49), respectivamente. As multiplicidades definidas de modo usual, s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete).

A metodologia utilizada baseou-se, inicialmente, na síntese da dicetona 2 proposta por Costa e colaboradores (2006). O diol 1 foi inicialmente, obtido por meio da oxidação do 1,5-ciclo-octadieno e por recristalização em acetato de etila. Em seguida, o mesmo foi oxidado via a utilização de IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) para produzir a dicetona 2. Em seguida, a dicetona foi submetida a reações de α -selenilação (Esquema 1).

A α -selenilação de cetonas pode ser realizada por um amplo espectro de metodologias (WEI, GE, 2012). Para este trabalho foram testadas duas metodologias para a α -selenilação da dicetona 1: emprego de LDA a -78°C , e a partir de reações em micro-ondas com iodo metálico e DMSO (Esquema 1).

Esquema 1-Sequência reacional para formação de intermediários enol éter via selenilação.



Procedimento de α -selenilação com LDA (PIOVAN, 2007): A uma suspensão de diisopropilamida de lítio (LDA) (0,51 mL; 4,1 mmol) em EtOH (2 mL) a -78°C foi adicionada a dicetona 2 (0,32g; 2,1 mmol) previamente solubilizada em EtOH (2 mL), sendo deixada sob agitação por 50 minutos. Em seguida, adicionou-se gota a gota o PhSeNa (6,64 mmol) previamente solubilizado em EtOH (3 mL). A reação foi acompanhada por CCD por 3 horas. Cessou-se a reação com a adição de solução saturada de NH_4Cl (15 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL). Não houve formação de produto.

Procedimento de α -selenilação com I_2/DMSO (Braga e colaboradores, 2014): Em um tubo apropriado para reações em micro-ondas, foi adicionado 2 mL de

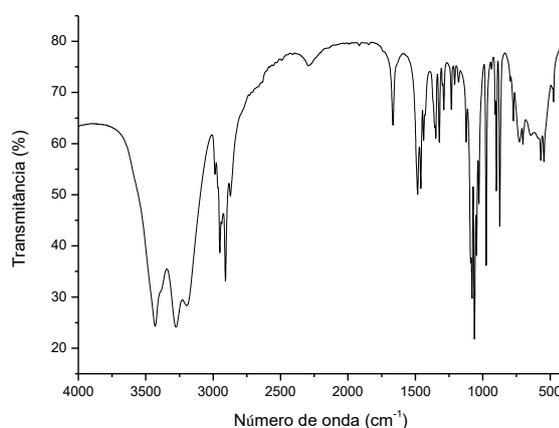
Diclorometano, e em seguida, 0,5 mmol da dicetona **2**, 0,25 mmol do diseleneto, 5 mol% de I₂ e 3 equiv. de DMSO. O tubo foi fechado e colocado no aparelho de micro-ondas da CEM, com 100W e temperatura e 80°C por 2 minutos. A reação foi acompanhada por CCD com eluição em Hexano/Acetato de etila 20%. Ao término da reação, usou-se acetato de etila para dissolver a mistura reacional (20 mL) e extraiu-se com solução aquosa de Na₂SO₄ 10% (15 mL). O produto foi filtrado, seco em Na₂SO₄ e rotaevaporado em evaporador rotativo. Purificou-se em coluna cromatográfica sob sílica gel 230-400 Mesh, com hexano/acetato de etila como eluente.

Resultados e Discussão

O composto 9-oxabicyclo-[3.3.1]-2,6-nonadiol (diol **1**) foi obtido e separado de uma mistura de isômeros proveniente da reação de oxidação do ciclo-octadieno. Esta reação permitiu a obtenção do diol **2** com rendimento de 80%.

A análise do produto, isolado e purificado, por infravermelho comprovou que o produto obtido é o diol **1**. O espectro de IV (Figura 2) confirma a formação do diol **1** pelos estiramentos em 3400-3200 cm⁻¹ característicos de grupos OH; 2990-2980 cm⁻¹ característicos de grupos CH com hibridização sp² e deformação em 1460 cm⁻¹ característico de grupos CH₂ e deformação em 1100-1070 cm⁻¹ característica de grupo C-O.

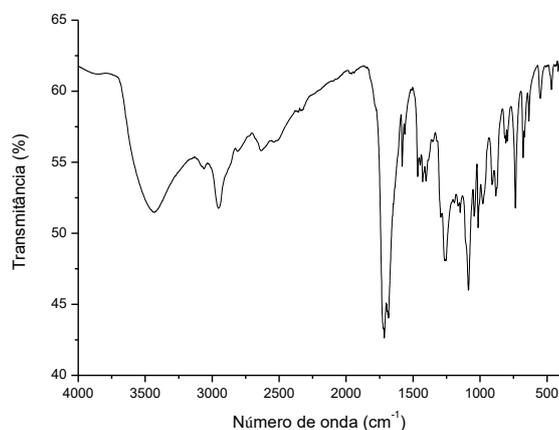
Figura 2 – Espectro de infravermelho do diol **1**.



A oxidação do diol **1** para a produção da dicetona **2**, ocorreu de acordo com a metodologia proposta por Costa e colaboradores e foi obtido um sólido cristalino branco com 98% de rendimento. O espectro de IV (**Figura 3**), a formação da

dicetona **2** foi confirmada pelo estiramento em 1745-1715 cm^{-1} característica de carbonila de cetonas.

Figura 3 – Espectro de infravermelho da dicetona 2



As reações de α -selenilação, em compostos orgânicos, são um dos aspectos mais importantes estudados na química orgânica sintética, devido especialmente a sua importância tecnológica, industrial, e a sua ampla variedade na produção de compostos biologicamente ativos.

Especialmente, as reações de α -selenilação de compostos carbonílicos são vantajosas, elas podem ser empregadas em reações posteriores onde, por meio da oxidação do composto α -selenilado tem-se um composto α,β -insaturado. Estudos na literatura apresentam as reações de α -selenilação como do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, um halogênio é substituído por uma espécie nucleofílica de selênio. O único empecilho dessa reação é a disponibilidade de reagentes.

Neste trabalho, o produto selenilado **2** foi obtido com 80% de rendimento apresentando assim uma melhor resposta do que as condições em meio básico, cujo rendimento foi em torno de 40% e com a presença de impurezas. Um dos fatores que podem ter contribuído para o baixo rendimento, em meio básico, pode estar relacionado com o impedimento estérico da base, bem como do grupo fenilselenila.

A reação com I_2 em DMSO em micro-ondas demonstrou se mais eficiente e sem a presença de impurezas.

O produto foi caracterizado por RMN ^1H , com picos característicos de prótons do grupamento CH_2 em 2,1-1,9 ppm, prótons do grupamento CH-Se em 2,25 ppm, prótons do grupo CH-O em 3,6 ppm e prótons aromáticos em 7,1 ppm.

O produto alquilado **3** foi obtido com rendimentos que variaram entre 70-75% de rendimento e estão sendo caracterizados análise em RMN ^1H .

As etapas de ciclização para a obtenção do enol éter **4** estão em andamento e serão caracterizadas por técnicas espectrométricas.

Considerações Finais

O presente trabalho mostrou a maior eficiência das reações de α -selenilação de dicetonas bíclicas, em micro-ondas, quando em comparação com as desenvolvidas em meio básico. Pretende-se agora desenvolver novas reações de selenilação com outras dicetonas e finalizar a síntese o enol éter alvo desde trabalho.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa concedida e ao CCET/UEG pelo apoio.

Referências

- BRAGA, A. L.; SILVEIRA, C. C.; MARTINS, G. M., GODOI, M., AZEREDO, J. B. **A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chacogenyl-indoles Employing DMSO/I₂ as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System**, *J. Org. Chem.*, 79, 4125-4130, 2014.
- Costa, M. B.; Resck, I. S.; **“Síntese racêmica de macrolídeos de 16 membros – precursores da (\pm) – Pirenoforina – por nitroação hidrolítica de enol éter bíclico.”** Brasília: UnB, 2006.
- Denis, A, Bretin, F., Fromentin, C., Bonnet, A., Piltan, G., Bonnefoy, A., Agouridas, C.; **“ α -Keto-ester Chemistry and Ketolides. Synthesis and Antibacterial Activity of 2-Halogeno, 2-Methyl and 2,3 Enol Ether Ketolides”**, *Bioorgan. & Med. Chem.*, 2000, 10, 2019.
- Fisher, P. **“Enol ethers-structure, synthesis and reactions”**, John Wiley & Sons. Ltd, 763, 1980.
- Kolczewski, S., Adam, G., Stadler, H., Mutel, V., Wichmann, J., Woltering, T.; **“Synthesis of Heterocyclic Enol Ethers And Their use as Group 2 Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists”**, *Bioorgan. & Med. Chem.*, 9, 2173, 1999.
- Nakamura, Y., Ohto, Y., Murakami, A., Jiwajinda, S., Ohigashi, H.; **“Isolation and Identification of Acetylenic Spiroketal Enol Ethers from *Artemisa lactiflora* as Inhibitors of Superoxide Generation Induced by a Tumor Promoter in Differentiated HL-60 Cells”**, *J. Agric. Food Chem.*, 46, 503, 1998.
- Wei, Y.; Ge, W. *Green Chemistry*, 14, 2066, 2012.